

Influences of Hashimoto's Thyroiditis as Prognostic Factor of Papillary Thyroid Carcinoma

Hyun Ju Park¹, Dong Kun Lee², Ji Won Seo², Myung Koo Kang², Heon Soo Park²,
Rock Bum Kim³, Sung Hwan Suh⁴, Mi Kyoung Park⁴, Duk Kyu Kim⁴, and Jong Chul Hong²

¹Dong-A University College of Medicine, ²Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, ³Preventive Medicine,

⁴Endocrinology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

하시모토 갑상선염이 갑상선 유두암의 예후에 미치는 영향

박현주¹ · 이동근² · 서지원² · 강명규² · 박현수² · 김록범³ · 서성환⁴ · 박미경⁴ · 김덕규⁴ · 홍중철²

동아대학교 의과대학,¹ 동아대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,² 예방의학교실,³ 내분비학교실⁴

Received November 4, 2013

Revised February 4, 2014

Accepted February 6, 2014

Address for correspondence

Jong Chul Hong, MD, PhD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Dong-A University
College of Medicine,
26 Daesingongwon-ro, Seo-gu,
Busan 602-715, Korea
Tel +82-51-240-5428
Fax +82-51-253-0712
E-mail santa@dau.ac.kr

Background and Objectives As a prognostic factor, the association of Hashimoto's thyroiditis (HT) with papillary thyroid carcinoma (PTC) is still controversial. The aim of this study is to compare clinicopathologic parameters between PTC alone and PTC with HT patients.

Subjects and Method We reviewed the medical record retrospectively. 205 patients underwent thyroid surgery from January 2006 to December 2008. Among the 205 patients, 120 patients were included in this study. We compared various clinicopathologic parameters such as gender, tumor size, multifocality, lymphovascular invasion, extrathyroidal extension, central lymph node metastasis, and lateral lymph node metastasis between PTC alone and PTC with HT patients.

Results 18.3% of PTC patients were associated with HT. There were no significant differences in clinicopathologic parameters such as gender, tumor size, multifocality, lymphovascular invasion, extrathyroidal extension, central lymph node metastasis or lateral lymph node metastasis. Tumor recurrences were found in 6 out of 98 cases of PTC alone and in 3 out of 22 cases of PTC with HT. There was no significance between two groups ($p=0.363$).

Conclusion Results indicate that HT may not be associated with clinicopathologic factors in PTC.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(5):320-4

Key Words Hashimoto's thyroiditis · Papillary thyroid carcinoma · Prognosis.

서론

현재 우리나라는 진단 기술의 발달과 선별 검사의 보편화 등의 이유로 인구의 50%에서 갑상선 결절이 발견되고 있으며 이 중에서 5~10%가 갑상선 암으로 진단되고 있고, 해마다 갑상선 암의 유병률이 현저하게 높아지고 있는 추세이다.^{1,2)}

그 중에서도 가장 흔한 갑상선 유두암(papillary thyroid carcinoma, PTC)의 경우, 갑상선의 자가 면역 질환 중 하나인 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis, HT)과의 연관성이 1955년 Dailey 등³⁾에 의해 처음 기술된 이후, 하시모토

갑상선염이 갑상선 유두암의 예후인자로서 유의한 상관관계가 있는지에 대한 연구가 이루어지고 있다. Loh 등⁴⁾은 하시모토 갑상선염이 갑상선 암의 좋은 예후 인자로 작용한다고 보고하였으나, Del Rio 등⁵⁾은 하시모토 갑상선염이 예후 인자로서의 의미를 가지지 않는다고 보고하였고, Campos 등⁶⁾ 역시 갑상선 유두암에 하시모토 갑상선염이 동반된 것이 통계학적으로 유의한 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 우리나라의 연구결과를 보면, Ahn 등⁷⁾과 Yoon 등⁸⁾은 하시모토 갑상선염이 동반된 환자들이 더 좋은 예후를 보인다고 보고하였으나, Lee 등⁹⁾과 Shim 등¹⁰⁾은 하시모토 갑상선염의

동반 여부가 갑상선 유두암의 예후에 통계학적으로 유의한 영향을 주지 않는다는 결론을 내렸다. 또한 Kang 등¹¹⁾은 하시모토 갑상선염의 동반이 갑상선 유두암의 재발을 예측하는 인자로서 의미는 없다고 하였지만, Kim 등¹²⁾은 하시모토 갑상선염의 동반이 재발의 위험을 낮춘다고 보고하는 등 하시모토 갑상선염의 동반 여부로 갑상선 유두암의 재발 위험을 예측할 수 있는가 하는 것도 여전히 논란의 대상이다. 즉, 하시모토 갑상선염을 갑상선 유두암의 예후 인자로 볼 수 있을 것인지에 대해서는 학자들 사이에서도 의견이 분분하다.

이에 본 연구에서는 갑상선 유두암에서 하시모토 갑상선염이 얼마나 동반되어 있는지를 알아보고, 하시모토 갑상선염의 동반 여부에 따른 임상 병리학적 차이를 후향적으로 비교하여 분석하였다.

대상 및 방법

2006년 1월부터 2008년 12월까지 동아대학교병원 이비인후과에서 갑상선 수술을 시행 받은 환자 205명을 대상으로 분석하였다. 수술 후 병리검사 결과에서 갑상선 수질암, 갑상선 여포암, 미분화암, 그리고 양성 종양으로 진단된 경우와 이전 갑상선 전절제술 후 측경부 림프절에 암이 새로 발견되어 림프절 절제술만 한 경우는 대상에서 제외하였다. 환자 205명 중 수술 후 조직 병리학적 소견에서 갑상선 유두암으로 진단된 환자는 120명이었다.

120명의 갑상선 유두암 환자 중 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 98명과 하시모토 갑상선염이 동반된 22명에 대해 하시모토 갑상선염의 동반 유무가 갑상선 유두암의 임상병리학적 특징에 영향을 미치는지 여부를 알아보기 위하여 환자의 성별, 악성 종물의 크기와 다발성(multifocality), 림프혈관계 침범(lymphovascular invasion) 여부, 갑상선 피막 외 침범 여부, 중심경부 림프절(central lymph node) 전이 여부, 측경부 림프절(lateral lymph node) 전이 여부를 후향적으로 조사하였다. 또한 수술 후 합병증으로 동반될 수 있는 성대마비나 부갑상선 기능 저하증 발생 여부를 분석하였다.

하시모토 갑상선염은 갑상선종, 갑상선 기능 저하증 등이 증상으로 나타나는 선천적 혹은 후천적으로 발생된 자가 면역 질환의 일종으로, 대부분의 환자에서 각종 자가 항체가 발견되고 그 중 대표적인 것이 갑상선 과산화효소에 대한 항체이다. 갑상선이 손상되는 기전은 갑상선 특이 억제 T세포에 기초적인 결함이 있어 세포독성 T세포에 의해 소포세포가 공격받는 동시에 B세포에 의한 항체생산과 보조 T세포의 활성이 억제되지 않는 것으로 추정하고 있다. 그 결과 현미경적 소견으로 위축된 갑상선 소포와 함께 림프구의 침윤, 그리고 배중심

을 포함하는 림프소포와 Hürthle 세포를 볼 수 있다. 이에 병리과 전문의에 의한 수술 후 검체 판독 결과에 하시모토 갑상선염이 동반되어 있다고 명기된 경우를 하시모토 갑상선염이 동반된 군으로 설정하였다.

분석은 입원과 외래 의무기록, 수술기록지, 병리검사결과 그리고 검사 결과 등을 후향적으로 분석하는 방법으로 이루어졌다. 악성 종물의 개수가 2개 이상의 다발성인 경우 병리학적 검사상에서 악성 종물의 개수가 특정되지 않는 경우가 있어 1개와 그 이상으로 나누어 분석하였고, 악성 종물이 여러 개 있었던 경우에는 가장 큰 악성 종물을 기준으로 크기를 분석하였다. 수술 후 합병증의 경우, 최근 추적검사에서도 증상이 계속된 경우 영구적인 합병증이 남은 것으로 판단하였다.

통계학적 분석

SPSS version 18.0 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program을 이용하여 통계분석을 시행하였다. 나이와 무병생존기간(disease free survival), 그리고 추적기간은 정규분포와 등분산성을 만족하여 t-test를 사용하였으나, 크기의 경우 정규분포를 만족하지 않아 Mann-Whitney U test를 사용하였다. 이외의 범주형 자료는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. 분석은 유의수준이 $p < 0.05$ 일 때 통계학적으로 유의하다고 평가하였다.

결 과

갑상선 유두암 환자 120명 중 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 환자가 98명, 하시모토 갑상선염이 동반된 환자가 22명(18.3%)이었다. 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 군의 성비는 남:여=13:85였고, 평균 연령은 49.43세, 평균 추적기간은 74.07개월이었다. 반면에 하시모토 갑상선염이 동반된 군의 평균 연령은 53.59세였고, 평균 추적기간은 71.36개월이었다. 두 그룹 간의 성별($p=0.462$), 연령($p=0.144$), 그리고 평균 추적기간($p=0.270$)에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

수술은 질환의 범위에 따라 일엽절제술(lobectomy), 전절제술(total thyroidectomy), 전절제술과 중심경부 절제술(central compartment neck dissection)을 시행하였으며, 측경부 림프절 전이가 있는 경우 변형 근치적 경부 절제술(modified radical neck dissection)도 함께 시행하였다. 하시모토 갑상선염의 동반 유무에 따른 수술 범위는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.219$).

악성 종물의 개수 역시 하시모토 갑상선염의 동반 유무에 통계학적으로 의미 있는 영향을 받지 않는 것으로 나타났다($p=0.803$), 가장 큰 악성 종물의 크기를 기준으로 두 군을 비교해

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Factors	Without HT (n=98)	With HT (n=22)	p value
Gender (M:F)	13:85	1:21	0.462
Age (years)	49.43 ± 12.50	53.59 ± 9.27	0.144
Follow up (months)	74.07 ± 10.03	71.36 ± 11.77	0.270

HT: Hashimoto's thyroiditis, M: male, F: female

Table 2. The clinicopathological parameters of papillary thyroid carcinoma patients with and without Hashimoto's thyroiditis

Factors	Without HT (n=98)	With HT (n=22)	p value
Op extent			0.219
Lobectomy	3 (3.0%)	2 (9.0%)	
TT	27 (27.6%)	4 (18.2%)	
TT+CCND	53 (54.1%)	10 (45.5%)	
TT+CCND+MRND	15 (15.3%)	6 (27.3%)	
Number of cancer			0.803
Single	69 (70.4%)	15 (68.2%)	
Multiple	29 (29.6%)	7 (31.8%)	
Largest tumor size (mm)	14.59 ± 10.09	14.32 ± 14.14	0.465
Lymphovascular invasion			0.583
Negative	93 (94.9%)	22 (100%)	
Positive	5 (5.1%)	0	
RLN invasion			0.334
Negative	97 (98.9%)	21 (95.5%)	
Positive	1 (1.1%)	1 (4.5%)	
ETE			0.351
Negative	52 (53.1%)	9 (40.9%)	
Positive	46 (46.9%)	13 (59.1%)	
Central LN metastasis			0.639
Negative	59 (60.2%)	12 (54.5%)	
Positive	39 (39.8%)	10 (45.5%)	
Lateral LN metastasis			0.201
Negative	84 (85.7%)	16 (72.7%)	
Positive	14 (14.3%)	6 (27.3%)	

HT: Hashimoto's thyroiditis, TT: total thyroidectomy, CCND: central compartment neck dissection, MRND: modified radical neck dissection, RLN: recurrent laryngeal nerve, ETE: extrathyroidal extension, LN: lymph node

본 결과 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 군에서 14.59 mm, 하시모토 갑상선염이 동반된 군에서 14.32 mm로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.465$).

림프혈관계침범($p=0.583$), 성대마비($p=0.334$), 그리고 갑상선 피막 외 침범($p=0.351$) 역시 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

림프절 전이 여부는 중심경부 림프절과 측경부 림프절로 구분하여 분석하였으며, 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 찾아볼 수 없었다(중심 경부 림프절: $p=0.639$, 측경부 림프절: $p=0.201$)(Table 2).

갑상선 질환의 수술에서 동반되는 합병증 중 성대마비와 부갑상선 기능 저하증에 대해서도 조사하였다. 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 군에서 영구적인 성대마비 2명, 부갑상선 기능 저하증 4명이 있었고, 하시모토 갑상선염이 동반된 군에

서는 영구적인 성대마비 1명, 부갑상선 기능 저하증 1명이 있었는데, 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$).

하시모토 갑상선염 동반 유무에 따라 환자들의 갑상선 암 재발 여부와 이에 따른 무병 생존(disease free survival)을 추적해 보았다. 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 군은 74.07개월의 추적 결과, 98명 중에서 6명(6.1%)이 재발하였고, 하시모토 갑상선염이 동반된 군에서는 71.36개월의 추적 결과, 22명 중에서 3명(13.6%)이 재발하였다. 하지만, 이 두 군 간 사이의 재발은 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다($p=0.363$). 이들 모두 측경부 림프절에서 재발하였으며 변형 근치적 경부 절제술을 시행 받고 모두 생존해 있다. 추적 관찰 기간 동안 120명의 환자 중 사망한 환자는 없었다. 각 군의 무병 생존은 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 군이 74.07개월의 추적

Table 3. Follow up results about recurrence and disease free survival

Factors	Without HT (n=98)	With HT (n=22)	p value
Recurrence			0.363
Negative	92 (93.9%)	19 (86.4%)	
Positive	6 (6.1%)	3 (13.6%)	
Disease free survival (months)	72.26 ± 13.94	69.27 ± 12.88	0.360

HT: Hashimoto's thyroiditis

결과 72.26개월, 하시모토 갑상선염이 동반된 군이 71.36개월의 추적 결과 69.27개월로 이 역시 의미 있는 차이는 없었다($p=0.360$)(Table 3).

고 찰

갑상선 유두암과 하시모토 갑상선염의 상관관계는 이미 이전의 여러 연구들을 통해 증명되었다. McConahey¹³⁾는 갑상선염으로 인해 만성적으로 증가되어 있는 갑상선 자극 호르몬에 의해 갑상선의 악성 종물이 발생하기 시작할 것이라는 관점을 제시하였다. 또한, Wirtschafter 등¹⁴⁾은 갑상선 유두암의 표지 암유전자인 RET/PTC1 그리고 RET/PTC3의 발현이 하시모토 갑상선염 환자의 95%에서 나타나는 것으로 보아 하시모토 갑상선염이 갑상선 유두암 발생의 전 단계라고 주장하였다. 그리고 Tamimi¹⁵⁾는 술 후 병리검사를 통해 갑상선 여포암에서는 하시모토 갑상선염의 동반이 20%였으나, 갑상선 유두암에서는 하시모토 갑상선염의 동반이 58%인 것으로 보아 두 질환 간에 상관관계가 있음을 증명하였다.

이에 본 연구는 두 질환 간의 연관성을 바탕으로 하시모토 갑상선염이 동반된 갑상선 유두암 환자를 대상으로 하였고, 그 빈도는 18.3%였다. 하시모토 갑상선염의 동반 여부는 수술적으로 제거된 조직의 병리학적인 결과를 바탕으로 결정하였기 때문에 하시모토 갑상선염이 동반되어 있는 환자가 자가 항체 양성을 보이는지에 대한 조사는 이루어지지 않았다. 하지만 하시모토 갑상선염의 확진은 조직학적으로 이루어지므로 연구의 오류는 없을 것이라 생각한다. 또한, 갑상선 유두암의 예후인자로 하시모토 갑상선염이 유의한 의미를 가지는지 알아보고자 두 군에서 재발에 관계되는 인자들을 후향적으로 비교하는 방법으로 진행하였다.¹⁶⁾

631명의 환자를 대상으로 25년간 추적한 Loh 등⁴⁾의 연구에 따르면 하시모토 갑상선염이 동반된 환자에서 갑상선 피막 외 침범(7.8% vs. 23.3%)과 림프절 전이(25.8% vs. 43.3%)가 낮았다. 하지만, 본 연구에서 갑상선 피막 외 침범과 림프절 전이를 포함한 갑상선 유두암의 예후에 영향을 미치는 인자들을 비교해 본 결과 두 군 간에 통계학적인 차이를 나타내는 인자는 없었다. 추적 기간이 길지 않고 대상 환자수가 상대

적으로 적지만, 본 연구를 통해서는 하시모토 갑상선염의 동반이 갑상선 유두암의 예후에 영향을 미치지 않는다고 볼 수 있다.

또한 Matsubayashi 등¹⁷⁾의 연구에 따르면 95명의 환자를 대상으로 10년간 추적한 결과, 하시모토 갑상선염이 동반된 군에서 유의하게 재발률이 낮았다($p=0.01$). 하지만, 본 연구에서 하시모토 갑상선염이 동반된 군을 74.07개월, 동반되지 않은 군을 71.36개월간 추적한 결과, 무병생존 역시 통계학적으로 유의미한 차이를 나타내지 않으므로, 갑상선 유두암 환자에서 하시모토 갑상선염의 동반이 좋은 예후로 작용한다고 보기 힘들 것으로 생각된다.

Lee와 Lim의 연구에 따르면 하시모토 갑상선염이 동반된 환자에서 수술 후 합병증의 발생이 유의하게 나타나지 않았으나, 수술 시간이 유의하게 길었다. 본 연구에서 역시 수술 후 합병증은 하시모토 갑상선염이 동반되지 않은 군에서 영구적인 성대마비 2명, 부갑상선 기능저하증 4명이 있었고, 하시모토 갑상선염이 동반된 군에서는 영구적인 성대마비 1명, 부갑상선 기능저하증 1명이 있었지만 유의한 차이는 없었다. 본 연구에서는 수술 시간에 대한 분석은 이루어지지 않았지만, Lee와 Lim은 수술 시간이 길어지는 것이 하시모토 갑상선염이 동반되어 조직 박리가 어렵기 때문이라고 설명하였다. 이에 따르면 술자가 수술 중 좀 더 세심한 주의를 기울인다면 하시모토 갑상선염의 동반이 술 후 합병증에 미치는 영향은 최소화 할 수 있을 것이다.¹⁸⁾

하시모토 갑상선염이 갑상선 유두암의 예후에 영향을 미치는가에 대한 연구도 계속 진행되어야 하겠지만, 갑상선 악성 종물 발생의 예방을 위해서는 하시모토 갑상선염이 있는 환자들을 전향적으로 추적하여 이것이 갑상선 유두암의 발생에 영향을 미치는지 여부에 대한 연구도 필요하겠다.

Acknowledgments

This study was supported by research funds from Dong-A University.

REFERENCES

- 1) Chung JH. Prevalence of thyroid nodules detected by ultrasonography in adults for health check-up and analysis of fine needle aspiration cytology. J Korean Endocr Soc 2008;23(6):391-4.

- 2) Ahn HY, Park YJ. Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in Korea. *Korean J Med* 2009;77(5):537-42.
- 3) Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch Surg* 1955;70(2): 291-7.
- 4) Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2): 458-63.
- 5) Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, Arcuri MF, Sianesi M. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? *Minerva Endocrinol* 2008;33(1):1-5.
- 6) Campos LA, Picado SM, Guimarães AV, Ribeiro DA, Dedivitis RA. Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78(6):77-80.
- 7) Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol* 2011;50(8):1228-34.
- 8) Yoon YH, Kim HJ, Lee JW, Kim JM, Koo BS. The clinicopathologic differences in papillary thyroid carcinoma with or without co-existing chronic lymphocytic thyroiditis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269(3):1013-7.
- 9) Lee MJ, Lee BK, Youn HJ, Jung SH. Is Hashimoto's thyroiditis associated with the prognostic factors of papillary thyroid carcinoma? *Korean J Endocrine Surg* 2010;10(1):29-33.
- 10) Shim YS, Lee YS, Lee GH, Lee BC, Jung YW, Lee JW, et al. Clinical assessment and management of papillary thyroid carcinoma with coexistent Hashimoto's thyroiditis. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2007;50(6):537-41.
- 11) Kang SH, Ha TK, Park HK, Lee HT, Shin JH, Ahn MS, et al. Clinicopathologic features of papillary thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's thyroiditis. *Korean J Endocrine Surg* 2013;13(1): 8-13.
- 12) Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, Jeon YK, Kim MR, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis. *Head Neck* 2011;33(9):1272-7.
- 13) McConahey WM. Hashimoto's thyroiditis. *Med Clin North Am* 1972;56(4):885-96.
- 14) Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, Kundu N, Santoro M, Fusco A, et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope* 1997; 107(1):95-100.
- 15) Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2002;10(2):141-6.
- 16) Kim WG, Kim EY, Yim JH, Han JM, Jeon MJ, Kim TY, et al. Comparison of different staging systems for predicting recurrence of papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab* 2011;26(1):53-61.
- 17) Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3421-4.
- 18) Lee MJ, Lim YS. Clinical features of patients who undergo thyroidectomy with and without Hashimoto's thyroiditis. *Korean J Endocrine Surg* 2011;11(4):242-7.